

(19) HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 198 381

A bejelentés napja: (22) 88. 01. 22.

(21) (255/88)

A bejelentés elsőbbsége: (33) 87. 01. 24.

(32) DE

(31)

P 37 02 105.2

A közzététel napja: (41) (42) 89. 04. 28.

Megjelent: (45)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSzO₄A 61 K 9/08
A 61 K 37/02
A 61 K 31/44

Feltaláló(k): (72)

Dr. HÜDERATH, Wolfgang, Lindlar-Linde, dr. AHR,
Hans-Jürgen, dr. BÜHNER, Klaus, Wuppertal,
dr. HEGASY, Ahmed, Leverkusen, dr. WINTER, Manfred
Köln, DE

Szabadalmaz: (73)

Bayer AG, Leverkusen, DE

(54)

ELJÁRÁS PARENTERÁLIS OLDATOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás parenterális oldatok előállítására, amelyek a következő komponenseket tartalmazzák:

a) (I) általános képletű, vízben rosszul oldódó dihidropiridin-származék gyógyászati hatóanyagot – a képletben

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal van helyettesítve,

R² jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, N-metil-N-benzil-amino-csoporttal van helyettesítve,

R³ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy hidroxil-metil-csoport és

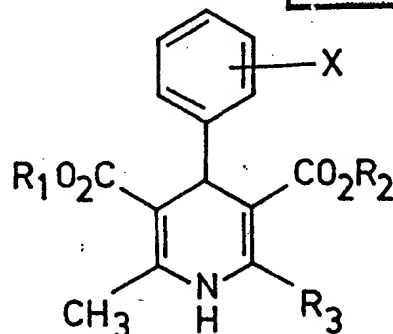
X jelentése 2-, illetve 3-nitro, 2,3-diklór-csoport vagy 2,3-gyűrűtag, amely =N–O–N= csoportból áll –,

b) oldószert, amely

i) 5–100 tömeg/térf% szerves oldószerekből vagy oldószerelegyből és

ii) 0–95 tömeg/térf% vízből áll, valamint segéd- és/vagy hordozóanyagokat, és 1 tömegrész gyógyászati hatóanyagra számítva 1–40 000 tömegrész b) oldószert tartalmaznak.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy a gyógyászati hatóanyagot az oldószertben oldják, majd 0,5–30 tömeg/térf%-os vizes humánszérum-protein-oldatot adnak hozzá 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1–1 000 000 tömegrész, előnyösen 50–40 000 tömegrész mennyiségben.



THE BRITISH LIBRARY

11 JUN 1991

SCIENCE REFERENCE AND
INFORMATION SERVICE

(1)

THE BRITISH LIBRARY

13 JUN 1991

SCIENCE REFERENCE AND
INFORMATION SERVICE

A találmány tárgya eljárás parenterális oldatok előállítására. Gyógyászati hatóanyagoknak a parenterális, lényegében intravénás alkalmazása csak oldott formában lehetséges. Ezért olyan hatóanyagoknak az injekciós vagy infúziós oldatokká való formálása, amelyek vízben kismértékben oldódnak, általában nehézségekbe ütközik.

Nem megfelelő vízoldhatóság esetén az ilyen hatóanyagok parenterális oldatainak az előállításánál szerves oldószereket, így propilén-glikolt, polietilén-glikolt, etanolt, glicerint, polietilén-glikol-ricinoleátot (Cremophor® EL) vagy poli-oxi-etilén-szorbitán-zsír-sav-észtereket (Tween®) alkalmaztak az oldhatóság növeléséhez. Ezek hatásosságát azonban az korlátozta, hogy az oldószert csak kis mennyiségben lehetett alkalmazni, mivel nagyobb koncentráció esetén nemkívánt mellékhatások, így injekciós fájdalom, tromboflebitisz és vénaelzáródás lépett fel. Emellett bizonyos oldószerek anafilaxiás sokkot és hemolízist okoztak.

Rossz vízoldhatóságú anyagoknak az oldásközvetítését úgy is megoldották, hogy a hatóanyagot zsírfázisban emulzióban oldották (4 073 943. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Ennek az eljárásnak a feltétele, hogy a hatóanyag fiziológiailag elfogadható olajokban, így szójababolajban jól oldódjon, ez pedig csak ritkán fordul elő.

A 4 158 707. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint az oldásközvetítést egyes anyagok és lipidnak a kombinációjával oldották meg, ennek a hátránya, hogy az oldásközvetítő csak meghatározott ideig eltartatható, különösen magas hőmérsékleten, emellett mellékhatások, így hányás, hemolízis és kolesztázis lép fel nagyobb mennyiségű adagok beadagolása-kor.

A találmányunk tárgyát vízben rosszul oldódó hatóanyagok parenterális oldatainak az előállítási eljárása képezi. Ezek humánszérum-proteineket tartalmaznak, amelyek kristályosodást-gátlóként szolgálnak.

A parenterális oldatok lényegében hatóanyagok intravénás alkalmazására szolgálnak, ezek különösen injekciós és infúziós oldatok. A találmány szerinti parenterális oldatokként általában megfelelő szerves oldószereknek, így 1,2-propilén-glikolnak, glicerinnek, etanolnak 200 és 600 átlagos móltömegű polietilén-glikoloknak vagy tetrahidrofurfuril-alkohol-polietilén-glikol-éternek és víznek az

elegyében készített hatóanyagtartalmú koncentrátumokat alkalmazunk, amelyeket az alkalmazás előtt vizes humánszérum-protein-oldatokkal hígítunk. Humánszérum-protein-oldatokként előnyösen humánalbumin-oldatokat (USP XXI) vagy plazma-protein-frakció-oldatokat (USP XXI) alkalmazunk, az utóbbi a hatóanyag kiválását hosszantartóan és nagyobb koncentrációban is megakadályozza. A szérumproteinek az albumin mellett tartalmazhatnak α -, β - vagy γ -globulint is.

A találmányunk tárgya tehát eljárás parenterális oldatok előállítására, amelyek tartalmazzak

a) (I) általános képletű, vízben rosszul oldódó dihidropiridin-származék hatóanyagot – a képletben

R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal van helyettesítve,

R^2 jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, N-metil-N-benzil-amino-csoporttal van helyettesítve,

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy hidroxil-metil-csoport és

X jelentése 2-, illetve 3-nitro, 2,3-diklór-csoport vagy 2,3-gyűrűtag, amely $-N-O-N-$ csoportból áll –,

b) oldószert, amely

i) 5–100 tömeg/térf% szerves oldószerekből vagy oldószerekegyéből és

ii) 0–95 tömeg/térf% vízből áll, valamint szokásos segéd- és/vagy hordozóanyagokat, és 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1–40 000 tömegrész, előnyösen 25–30 000 tömegrész b) oldószert alkalmazunk.

A találmányunk szerint a gyógyászati hatóanyagot az oldószertben oldjuk, majd 0,5–30 tömeg/térf%-os vizes humánszérum-protein-oldatot adunk hozzá 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1–1 000 000 tömegrész, előnyösen 50–40 000 tömegrész mennyiségben.

A találmányunk szerint alkalmazott rosszul oldódó hatóanyagok oldhatósága vízben általában 1 μ g és 19 g közötti, előnyösen 10 μ g és 1 g közötti 1 l vízre vonatkoztatva.

Rendkívül előnyösek a következő táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületek:

A vegyület sor- száma	X	R ¹	R ²	R ³	A vegyület neve
1.	2-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Nifedipin
2.	3-NO ₂	nPrOCH ₂ CH ₂	nPrOCH ₂ CH ₂	CH ₃	Niludipin
3.	3-NO ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Nitrendipin
4.	2-NO ₂	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	Nisoldipin
5.	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	CH ₃	Nimodipin
6.	3-NO ₂	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₂₁ (n)	CH ₃	
7.	2-Cl	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₃	
8.	2-Cl	C ₂ H ₅	CH ₂ -CF ₃	CH ₃	
9.	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	n-PrO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	
10.	3-NO ₂	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	CH ₃	Nikardipin
11.	2,3-Cl ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Felodipin
12.	2,3-N-O-N=	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	
13.	2,3-N-O-N=	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	
14.	3-NO ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	
15.	3-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	
16.	3-NO ₂	CH ₃	(CH ₂) ₃ -(CF ₂) ₅ -CF ₃	CH ₃	

n-Pr=n-Propil

A találmányunk szerint alkalmazott humánalbumin vagy plazma-protein-frakció-oldatok a kereskedelemben 5, 20 vagy 25%-os oldatok formájában hozzáférhetők és ezeket a gyógyszerészeti könyvek ismertetik, így például az USP XXI, BP 80, valamint Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania.

A parenterális oldatokban alkalmazhatunk segéd- és/vagy hordozóanyagokat, így N-acetil-dl-triptofánt, kaprilátot, acetátot, citrátot, glükózt, valamint elektrolyt-otokat, így nátriumot, káliumot, kalciumot, magnéziumot, kloridokat, foszfátokat vagy hidrogén-karbonátokat.

Ezen kívül alkalmazhatunk még a pH beállításához savakat, bázisokat vagy pufferanyagokat, izotónizálószerként sókat, cukrokat, vagy többértékű alkoholokat, konzerválószerket, így benzil-alkoholt, klór-butanolt, anti-oxidánsokat, így szulfitot, acetyl-cisztint vagy aszkorbin-savat.

A találmány szerinti parenterális oldatokat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot először szerves oldószerben oldjuk és adott esetben vizet adunk hozzá. A koncentrátumot ezután szűrjük, feltöltjük vagy közvetlenül az alkalmazás előtt humánsérum-protein-oldattal hígítjuk.

Az így kapott oldatok gyakran ngymértékben túlteltettek, a hatóanyag kiválás azonban gátolt és általában csak többórás állás után lép fel.

Kísérleti példák

Az injekciós oldatokat a találmányunk szerint a következőképpen állítjuk elő:

1. Az oldhatatlan hatóanyag koncentrátumának az előállítása

1 g nifedipint melegítés közben feloldunk 250 g etanol és 250 g polietilén-glikol 400 elegyében. Lehűlés és az

el párolgott alkohol mennyiségének pótlása után az elegyet injekciós célra szolgáló vízzel 600 ml-re töltjük fel.

A kész injekciós oldat előállítása

0,6 ml előzőek szerint kapott koncentrátumot 2,4 ml 5%-os humánalbumin-oldattal vagy 2,4 ml 5%-os plazma-protein-frakció-oldattal elegyítünk és összekeverünk.

Így több órán át tiszta, nifedipint tartalmazó injekciós oldatot kapunk.

2. A rosszul oldódó hatóanyag koncentrátumának az előállítása

10 g nisoldipint feloldunk keverés és melegítés közben 3000 g etanol és 3000 g polietilén-glikol 400 elegyében. Szobahőmérsékletre való lehűlés után az el párolgott etanolt pótoljuk és injekciós célra szolgáló vízzel az elegyet 7 l-re töltjük fel.

A kész injekciós oldat előállítása

0,35 ml előzőek szerint kapott koncentrátumot 2,7 ml 5%-os humán-albumin-oldattal vagy 5%-os plazma-protein-frakció-oldattal elegyítünk és összekeverünk.

Így több órán át tiszta, nisoldipint tartalmazó injekciós oldatot kapunk.

3. Az oldhatatlan hatóanyagot tartalmazó koncentrátum előállítása

10 g nitrendipint feloldunk 4000 g etanol és 4000 g polietilén-glikol 400 elegyében keverés és melegítés közben. Szobahőmérsékletre való lehűlés után az el párolgott etanolt pótoljuk és az elegyet injekciós célra szolgáló vízzel 10 l-re töltjük fel.

A kész injekciós oldat előállítása

1 ml előzőek szerint kapott koncentrátumot 4,0 ml 5%-os humánalbumin-oldattal vagy 5%-os plazma-

protein-frakció-oldattal elegyítünk és összekeverünk. Így több órán át stabil, nitrendipin tartalmazó injekciós oldatot kapunk.

4. Az oldhatatlan hatóanyagot tartalmazó koncentrátum

2,5 g nimodipint feloldunk 900 g etanol és 750 g polietilén-glikol 400 elegyében keverés és melegítés közben. Szobahőmérsékletre való lehűlés után az elpárolgott etanolt pótoljuk és az elegyet injekciós célra szolgáló vízzel 2,5 l-re töltjük fel.

A kész infúziós oldat előállítása

50 ml előzőek szerint kapott koncentrátumot 75 ml 5%-os humánalbumin-oldattal vagy 5%-os plazma-

protein-frakció-oldattal elegyít, és összekeverünk. Így több órán át tiszta, nimodipin tartalmazó infúziós oldatot kapunk.

Összehasonlító kísérlet

A zavarossági egységet zavarossági fotométerben határozzuk meg összehasonlító oldatként formázant alkalmazva (TE/F). A megfelelő placebo-oldatok értékének meghatározásához az értékeket korrigáljuk. A zavarossági mérések azt mutatják, hogy a találmány szerinti parenterális készítményeknél a kristályosodás nagymértékben gátolt.

Víz hozzáadagolásánál 12 óra elteltével keletkeznek kristályok (ezek a zavarosságot csökkentik), de ez nem okozhat az ilyen oldatok alkalmazásánál zavart.

Zavarossági értékek (TE/F) különböző hígított anyagoknak 1,6 és 12 óra elteltével való adagolás esetén

A hígított anyag	Víz			5%-os humánalbumin-oldat			5%-os plazma-protein-frakció-oldat		
	1 ó.	6 ó.	12 ó.	1 ó.	6 ó.	12 ó.	1 ó.	6 ó.	12 ó.
Idő a hígítás után									
Nifedipin-koncentrátum (2. példa) 0,6 ml + 2,4 ml	0,4	1,8	2,2 Krist.	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5
Niszoldipin-koncentrátum (3. példa) 0,35 ml + 2,7 ml	185	103	1,6 Krist.	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	1,0
Nitrendipin-koncentrátum (4. példa) 1,0 ml + 4,0 ml	8,2	3,2	2,7 Krist.	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5

Zavarossági értékek (TE/F) különböző hígított anyagoknak 1,6 és 12 óra elteltével való adagolása esetén

Szabadalmi igénypont

Eljárás parenterális oldatok előállítására, amelyek a következő komponenseket tartalmazzák:

a) (I) általános képletű, vízben rosszul oldódó dihidropiridin-származék gyógyászati hatóanyagot – a képletben

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal van helyettesítve,

R² jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, N-metil-N-benzil-amino-csoporttal van helyettesítve,

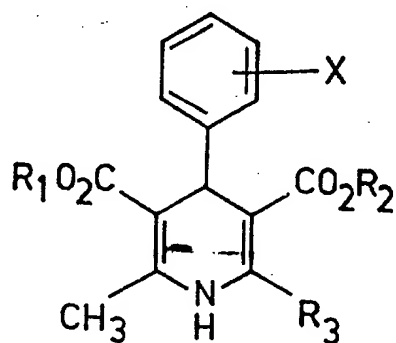
R³ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, cianocsoport vagy hidroxi-metil-csoport és

X jelentése 2-, illetve 3-nitro, 2,3-diklór-csoport vagy 2,3-gyűrű-tag, amely =N–O–N= csoportból áll –, b) oldószert, amely

i) 5–100 tömeg/térf% szerves oldószerekből vagy oldószerelegetből és

ii) 0–95 tömeg/térf% vízből áll, valamint segéd- és/vagy hordozóanyagokat, és 1 tömegrész gyógyászati hatóanyagra számítva 1–40 000 tömegrész b) oldószert tartalmaznak, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyászati hatóanyagot az oldószertben oldjuk, majd 0,5–30 tömeg/térf%-os vizes humánserum-protein-oldatot adunk hozzá 1 tömegrész hatóanyagra számítva 1–1 000 000 tömegrész, előnyösen 50–40 000 tömegrész mennyiségben.

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/08
A 61 K 37/02
A 61 K 31/44



(I)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
FOTON nyomda